SCHWANGERSCHAFT UND IONENHAUSHALT

VON

STEPHAN WIESER
von Neunkirch (Kanton Schaffhausen)

Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Stuttgart
Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft
1924

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. K. Spiro

Sonderabdruck aus „Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie".
LXXXVIII. Bd., 1. Heft

Vom Standpunkt der Biochemie läßt sich kaum ein zweiter so groß angelegter Stoffwechselversuch vorstellen, als ihn die Schwangerschaft darstellt. Es ist bei ihm in unvergleichlicher Weise die Möglichkeit gegeben, unter zum Teil stark variabeln Bedingungen tief eingreifende Veränderungen im gesamten Stoffwechsel langsam Schritt für Schritt zu verfolgen bis zum höchsten Erfolg, der Produktion eines neuen Organismus. Und da der mütterliche Organismus selbst dabei eine Veränderung erfährt, schließen an die Untersuchungen über die Evolution unmittelbar die über Involution an, wenn er, langsam oder sturzartig, wieder zur Norm zurückkehrt. Wohl können wir beim Menschen nicht so weit zurückgehen, daß wir auch die erste Produktion der Geschlechtsprodukte chemisch verfolgen können, wie es in bahnbrechender Weise F. Miescher zuerst getan hat bei seinen ausgedehnten Untersuchungen über Lebensweise und Fortpflanzung des Rheinlachses, in denen er an einem grotesk anmutenden Beispiel die Produktion der Geschlechtsprodukte aus dem kontinuierlich kleiner werdenden Rumpfmuskel, also eine direkte Umsetzung von Muskelsubstanz in Keimdrüsen beweisen konnte. Beim Menschen müssen wir uns darauf beschränken, den Einfluß des schon befruchteten fertigen Eies auf den das Wachstumsmaterial liefernden mütterlichen Organismus zu studieren.

Es sind denn auch, als durch Regnault-Rieset, Voit-Pettenkofer, Pflüger, Zuntz u. a. der Gesamtstoffwechsel einer Messung zugänglich gemacht war, umfassende Stoffwechselversuche gemacht worden, um bei Schwangeren einen allgemeinen Überblick und Einblick in die veränderte Tätigkeit des Organismus und seinen Energie- und Stoffwechsel zu erhalten. Als wichtiges und eigentlich überraschendes Resultat dieser sehr mühsamen und ausgedehnten Untersuchungen wurde dabei gefunden, daß

der mütterliche Körper, gleichsam in der Tendenz zu sparen, um für sich und das Kind genügend Material zu haben, von dem aufgenommenen Stickstoff nicht nur nicht alles an das Kind abgibt, sondern noch einen erheblichen Gewinn an N für sich selbst behält über das normale Maß hinaus (Stickstoffretention). Daneben ist die Verteilung des Gesamt-N eine in den gegebenen Umständen besonders rationelle, indem statt Harnstoff relativ mehr Ammoniak produziert wird, eine für den Gesamthaushalt sehr wichtige Verschiebung. L. Zuntz faßt dies zusammen in dem Satze: „Die Neigung zu N-Retention während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ist durch die vorliegenden Untersuchungen jedenfalls mit Sicherheit bewiesen. Und zwar ist diese Neigung eine sehr starke, denn selbst bei relativ geringer Zufuhr ist der Ansatz ein beträchtlicher. Es scheint, daß unter normalen Verhältnissen nicht nur der Bedarf des Fötus und seiner Anhänge, sowie der Mehrverbrauch des mütterlichen Körpers infolge der Entwicklung des Uterus und der Mamma gedeckt wird, sondern noch darüber hinaus N im Körper angesetzt wird, so daß ein etwaiger Verlust während der ersten Zeit der Gravidität dadurch ausgeglichen und wohl häufig überkompensiert werden kann." Und an anderer Stelle: „Bei gleicher Zufuhr wird also weniger Gesamt-N und entsprechend weniger Harnstoff ausgeschieden, während die Menge der übrigen N-haltigen Körper, deren Bildung mit den Stoffwechselprozessen der Zellen zusammenhängt, unverändert bleibt, prozentisch also steigt"[1]).

Entsprechend ist auch die CaMg-Bilanz eine positive, mit dem Heranrücken des Geburtstermins wird die Ausscheidung in den Harn immer niedriger. Ebenso ist für den Schwefel die Gesamtausscheidung, namentlich aber auch des oxydierten Schwefels vermindert, während der Neutralschwefel unverändert bleibt. Also vollkommen parallele Verhältnisse zu der N-Ausscheidung.

Es ist charakteristisch für die Entwicklung der physiologischen Chemie, daß sie in den letzten 20 Jahren ihr Interesse mehr den intermediären Prozessen zugewandt und diese mit größerer Intensität und verbesserten Methoden studiert hat. Einen ersten Schritt auf diesem Wege bedeutete für die vorliegende Frage die Wiederaufnahme von Untersuchungen über die Azetonurie der Schwangeren, indem damit ein wichtiges Problem des Kohlehydrathaushalts berührt wurde. Porges und Novak[2]), welche diese Untersuchungen ausführten, wiesen auf die Tatsache einer relativ niedrigen Toleranz für Kohlehydratabstinenz hin und nahmen als mögliche Ursache eine herabgesetzte Leberfunktion in der Gravidität an. Da die oben mitgeteilten Erfahrungen über den Gesamtstoffwechsel zeigen, mit welch ganz besonderer Ökonomie der gravide Organismus seinen Stoffhaushalt besorgt, liegt es nahe, diese von Porges und Mitarbeiter angenommene Einschränkung des Kohlehydrat-

[1]) Handbuch der Biochemie, Ergänzungsbd. S. 689.
[2]) Über die Ursache der Azetonurie bei Schwangeren. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 89.

umsatzes auf ein eben noch genügendes Umsatzniveau durch das heuristische Prinzip einer Spartendenz des graviden Organismus zu erklären, indem dieser seinen Kohlehydratumsatz auf einen so niedrigen Quotienten herabsetzt, daß die kleinste weitere Herabsetzung eine sofortige starke Reaktion, eben die Azetonurie zur Folge hat. Gibt man einer schwangeren Frau 100—150 g Traubenzucker per os, so tritt im Gegensatz zur nicht graviden Frau, die diese Dosis ohne Schwierigkeit aufnimmt, bei ihr neben Glykämie sehr schnell eine Ausschwemmung des Zuckers, Glykosurie auf, d. h. sie ist labiler gegenüber Kohlehydraten. Und in ganz paralleler Weise läßt sich dasselbe Verhältnis nachweisen für die meisten intermediären Stoffwechselprodukte. So bildet normalerweise die Leber aus dem Kreatin sein Anhydrid Kreatinin, die Leber der Gravida hat diese Fähigkeit stark eingebüßt, es tritt neben vermehrtem Kreatinin auch relativ zuviel Kreatin auf[1]), also ein Zwischenprodukt in abnormer Menge. Ähnliche Ergebnisse ließen sich aus der Untersuchung der Mineralsalze des Blutes, des Lezithingehaltes usw. anführen.

Wir haben oben bei Erwähnung des Gesamtstickstoffwechsels auf die Tatsache hingewiesen, daß der prozentuale Ammoniakanteil gegenüber dem Gesamtstickstoff in der Gravidität wesentlich erhöht ist. Nun besteht die weitere Tatsache, daß ein erhöhter Ammoniakgehalt des Harnes immer einen Hinweis auf eine Übersäuerung des Blutes bedeutet, indem das Ammoniak als Reserve herangezogen wird, wenn die Menge der anderen Alkalien nicht genügt, um vorhandene Säuren zu neutralisieren. Damit war die Frage gegeben: läßt sich aus diesen Anzeichen einer Azidosis, wie sie die Ammoniakvermehrung darstellt, nun eine solche Azidosis auch de facto experimentell nachweisen? Besteht vermehrte Säureproduktion, zu deren Neutralisierung vom graviden Organismus Ammoniak herbeigeschafft wird, oder ist bei normaler Säureproduktion der Alkalivorrat vermindert („Alkalipenie"), so daß Ammoniak zum Ersatz der Alkalien eintritt? Zur Lösung dieser Frage wurden sehr verschiedene Wege eingeschlagen, entsprechend dem jeweiligen Vorrang der Untersuchungsmethoden. Diese Untersuchungen wurden meistens im Zusammenhang mit Experimenten über den Einfluß der Blutübersäuerung auf die Regulation der Atmung angestellt, und es war dadurch von vornherein der Weg zur Theorie einer kompensatorischen Unschädlichmachung vorgezeigt. Die Möglichkeit, die Frage der Azidosis durch Respirationsversuche zu klären und damit das so wichtig gewordene Problem des Zusammenhangs von Säuerung und Atmung experimentell in Angriff zu nehmen, verdanken wir A. Jaquet, der auch als erster den Begriff der Alkalireserve des Blutes geprägt hat[2]). Er versteht darunter diejenige Menge von Alkali im Blut, welche zur Neutralisation der Säuren, vor allem der Kohlensäure, verwendet

[1]) Krause und Cramer, Sex and metabolisme. Il. of Physiol. 42.
[2]) Jaquet, Über die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf CO_2-Menge, CO_2-Spannung und Alkaleszenz des Blutes. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30.

werden kann, so daß eine Verminderung der Alkalireserve gewissermaßen einer Azidosisbereitschaft des Blutes gleichgesetzt werden kann. Damit war die Möglichkeit gegeben und es ist das große Verdienst von Winterstein, hier eingegriffen zu haben und in die komplexe Frage der Kompensation der Azidosis durch die Atmung die vereinfachende Formel einzuführen, daß weder der Sauerstoffmangel, noch die CO_2-Spannung des Blutes als solche, sondern allein seine Wasserstoffionenkonzentration die entscheidende Regulation der Atmung besorge. Damit ist das Problem der Azidosis über dasjenige der Kohlensäure hinaus erweitert und zugleich der grundlegende Gedanke der Kompensation eingeführt worden. Praktisch bedeutet Wintersteins Entdeckung: Findet sich im Blut eine Azidosis, so bewirkt diese Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration eine Erregung des Atemzentrums und als weitere Folge eine vermehrte Respiration. Vermehrte Respiration erniedrigt aber den Partialdruck der CO_2 in den Alveolen und dadurch kann die CO_2 aus dem Blute entweichen. Damit ist auch schon gesagt, daß wir in einer verminderten CO_2-Spannung den direkten Ausdruck einer Säurevermehrung sehen können. An dieser Stelle griffen nun die Untersuchungen von Leimdörfer, Novak und Porges[1]) ein. Sie verwandten die Messung der CO_2-Spannung in der Alveolarluft direkt als Mittel zur Lösung der sie interessierenden Frage, ob in der Schwangerschaft die angenommene Azidosis wirklich bestehe. (Bisher hatten nur Zangemeister und Payer, beide mit nicht einwandfreien Methoden, eine Abnahme der Alkaleszenz nachgewiesen.) Dabei fanden sie, daß die CO_2-Spannung bei einem großen Prozentsatz der Schwangeren gegenüber der Norm niedrige Werte aufweist (als Mittel bei nichtgraviden Frauen geben sie 6,05 % an, als Mittel bei 80 untersuchten Schwangeren 5,27 %). Damit war schon ein klarer Beweis für eine Azidosis des Schwangerenblutes gegeben. Welche Säuren dabei die Hauptrolle spielen, wagen sie nicht zu entscheiden, sicher gilt ihnen nur die Tatsache, „daß in der Schwangerschaft die fixen Säuren des Blutes auf Kosten der CO_2 vermehrt sind, und daß diese Schwangerschaftsreaktion bereits in sehr frühen Stadien auftritt und im Wochenbett rasch zurückgeht".

Wenige Jahre später griffen Hasselbalch und Gammeltof[2]) das Problem wieder auf. Sie stellten es von Anfang an auf den Boden der inzwischen gefundenen Tatsache, daß die H-Ionenkonzentration eine physiologische Konstante ist, und es handelte sich für sie vor allem darum, die Mittel zu finden, welche der Organismus zur Aufrechterhaltung dieser Konstante besitzt. Sie fassen diese in vier Punkten zusammen:

1. Das Blut trägt in sich die Möglichkeit, Reaktionsänderungen nach der sauren oder alkalischen Seite hin zu verhindern, es ist mit anderen Worten sehr reich an „Puffern" (Soerensen), die durch Nebenreaktionen jeder schroffen

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75.
[2]) Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 68.

Änderung der H-Ionenkonzentration entgegenwirken (hauptsächlich CO_2 und Bikarbonate).

2. Der Organismus kann aus den Proteinen der Nahrung vermehrt Ammoniak produzieren zur Bindung der Säuren (Diabetes!).

3. Vermehrte H-Ionenkonzentration führt zu einer Zunahme der Atemfrequenz und konsekutiver Abnahme der CO_2-Spannung des Blutes.

4. Vielleicht besitzen die Nierenepithelien die Fähigkeit, sauer bzw. alkalisch reagierende Salze des Plasmas auszuwählen.

Praktisch kamen Hasselbalch und Gammeltof in bezug auf die CO_2-Spannung zu gleichen Resultaten wie Porges und Konsorten, ja sie konnten eine die erste ausbleibende Menstruation begleitende Erniedrigung der alveolären CO_2-Spannung von ungefähr 6 mm feststellen. Was ihre Untersuchungen aber vor allem wichtig macht, ist der direkte Nachweis der Kompensation, den die verminderte CO_2-Spannung auf die Azidosis ausübt. Um diesen Einfluß mit möglichster Genauigkeit zu messen, bestimmten sie die H-Ionenkonzentration bei einer genau bekannten und willkürlich gegebenen CO_2-Spannung (= „fixierte Azidität"), wobei also jede Regulation durch die CO_2-Spannung ausgeschaltet war. Sie fanden dabei, daß in der Schwangerschaft dieser Wert, von Hasselbalch „reduzierte Wasserstoffzahl" genannt, wirklich erhöht ist, mit anderen Worten, daß bei gegebener CO_2-Spannung das Blut der Schwangeren sehr deutlich — im Durchschnitt um 0,05 des Wertes von p_H — saurer ist als das der Mütter. Setzte man dieser „fixierten" nun die „aktuelle Azidität" entgegen, d. h. bestimmte man das p_H des Blutes bei der im Schwangerenblut wirklich herrschenden CO_2-Spannung, von Hasselbalch als „regulierte Wasserstoffzahl" bezeichnet, so mußte theoretisch ein gleicher oder doch ähnlicher Wert für p_H vor und nach der Geburt gefunden werden, wenn diese veränderte CO_2-Spannung wirklich als Mittel zur Kompensation angesehen werden durfte. Dies war nun tatsächlich der Fall. Aus ihren Tabellen geht die Wirksamkeit dieser Kompensation mit aller Deutlichkeit hervor, „indem bei der erhöhten fixierten Azidität (p_H 7,39 gegen 7,44) die aktuelle Azidität unverändert (p_H = 7,44) oder fast unverändert (p_H 7,43 gegen 7,44) ist". Nur bei Eklampsie sahen sie diese Kompensation der Azidosis nicht eintreten. Damit war die Feststellung der Azidosis und ihre Kompensation auf die direkteste und zuverlässigste Weise (p_H wurde elektrometrisch bestimmt) gelungen.

P. Morawitz und Walker haben eine sehr schöne tonometrische Bestimmung der Aufnahmefähigkeit des Blutes für Kohlensäure ausgearbeitet[1]). Diese gibt ein Maß der Azidosis, da die Aufnahmefähigkeit natürlich umso kleiner ist, je mehr schon andere Säuren ins Blut aufgenommen und neutralisiert sind.

Mit einer anderen Methode griffen in neuester Zeit Bokelmann und

[1]) Biochem. Zeitschr. 1914, 60, 395.

Rother[1]) das Azidosisproblem an. Sie gingen aus von der schon früher erwähnten Pufferwirkung, welche im Blut hauptsächlich durch das gegenseitige Verhältnis von CO_2 zur vorhandenen Menge $NaHCO_3$ dargestellt wird. Es leuchtet ein, daß bei abnormem Gehalt an Säuren und Bindung dieser Säuren durch $NaHCO_3$ weniger $NaHCO_3$ zur Sättigung der CO_2 übrig bleibt, daß man also in der Menge CO_2 (gleiche Spannung vorausgesetzt), welche noch an $NaHCO_3$ gebunden werden kann, ein direktes Maß hat für die Menge anderer Säuren, welche den übrigen Teil des $NaHCO_3$ gebunden haben. Oder man setzt einfach das Plasma mit der gewöhnlichen atmosphärischen Luft, deren CO_2-Spannung bekannt ist, bzw. mit Gas von bestimmtem CO_2-Gehalt bei konstanter Temperatur und Druck ins Gleichgewicht und bestimmt dann die vom Blut aufgenommene CO_2. Rohonyi hat die Methode vereinfacht, indem er im enteiweißten Blut mit 0,01 n-Salzsäure bei konstanter CO_2-Spannung und Alizarin als Indikator titrierte; mit diesem theoretisch nicht einwandfreien Verfahren fanden Pokelmann und Rother bei 22 nichtgraviden Frauen die Karbonatzahl „C" = 1,77 (wobei „C" einfach die Menge der gebrauchten Salzsäure bedeutet). In der Schwangerschaft fanden sie diese Werte um etwa 6,25 % erniedrigt, allerdings mit der Einschränkung, daß „für das Bestehen eines azidotischen Zustandes in den früheren Monaten der unkomplizierten Schwangerschaft keine Anhaltspunkte vorliegen, vielmehr erst gegen Ende der Gravidität eine Azidosis auftritt, die möglicherweise mit dem die Wehen einleitenden nervösen Impuls im Zusammenhang steht" (S. 185). „Der mittlere Alkaleszenzwert des Blutes bei den gebärenden Frauen ist um etwa 10 % des mittleren Normalwertes bei Nichtgraviden erniedrigt und ist dem Werte für die dicht vor Wehenbeginn stehenden Frauen gleich. Er wird gegen die nach der Geburt gefundenen Werte sogar um 11,1 % herabgesetzt gefunden" (S. 188). Zur Beurteilung der gefundenen Werte ist es wichtig, daß zur Titration als Indikator Alizarinrot benutzt wurde, dessen Umschlagsintervall von p_H 3,7 bis 5,2 sich erstreckt. Es dürfte sich empfehlen, den p_H des angewandten Umschlagspunktes kolorimetrisch genau zu bestimmen, und den Neutralisationsgrad der als bekannt vorhandenen Säuren an diesem Punkt festzustellen[2]). Aber auch so wird man wohl kaum zu absolut exakten Zahlen kommen, zur Erzielung von Näherungswerten ist die sehr bequeme Methode immerhin brauchbar. Doch dürfte die weiter unten zu erwähnende ähnliche Methode von Fischer und A. Fodor den Vorzug verdienen.

Wir sind bei Versuchen, die Herr A. Hafner über die Serumeiweißkörper der Graviden angestellt hat, auch auf die Frage der Azidosis gestoßen und haben uns im weiteren Verlauf zur Ermittlung der Säuren der folgenden Verfahren bedient:

[1]) Azidose und Schwangerschaft. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 1923, Bd. 33.
[2]) Biochem. Zeitschr. Bd. 15.

1. Im Blut.

Es wurde die Alkalireserve in der von van Slyke angegebenen Weise bestimmt. Bei diesem Verfahren wird das Plasma mit CO_2 einer bestimmten Tension, und zwar wie sie in der Exspirationsluft besteht, 5,5 %, ins Gleichgewicht gesetzt, dann die gesamte Kohlensäure durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und volumetrisch gemessen. Das Plasma wird zu diesem Zwecke zuerst durch einfaches Durchblasen der eigenen Exspirationsluft, unter den nötigen Vorsichtsmaßregeln gegen Feuchtigkeit usw. unter einen bestimmten CO_2-Partiärdruck gesetzt. So vorbereitet wird es unter Zufügung von einigen Tropfen CO_2-freien Ammoniaks in den van Slyke schen Apparat gegeben. Dieser ermöglicht es in sehr sinnreicher Weise, in einem System von Glasräumen durch Quecksilber ein Vakuum zu erzeugen, in welches die im Blut enthaltene CO_2 quantitativ entweichen kann (verdrängt durch die Schwefelsäure) und das entwichene Gas in einem feinen Kapillarraum an einer Skala direkt abzumessen. In der gemessenen Menge Kohlensäure hat man dann ein direktes Maß für die Menge von Alkali, an welche die CO_2 gebunden war, die sogenannte Alkalireserve (Jaquet). Niedrige Werte von CO_2 bedeuten demnach wenig Alkalireserve, oder wenig gebundene und relativ viel freie Säuren, also Azidosis. Durch entsprechende Berücksichtigung des Barometerstandes und der Temperatur läßt sich der Endwert an Alkalireserve aus den von van Slyke angegebenen Tabellen leicht rechnerisch bestimmen.

2. Im Harn.

1. Es wurde in erster Linie die aktuelle H-Ionenkonzentration (p_H) bestimmt. Es waren zu diesem Zweck Puffergemische nach Soerensen für den Bereich $p_H = 4{,}0$ bis 10,0 hergestellt worden (für $p_H = 4$ bis 4,8 mit Zitrat und 0,1 n/HCl, von $p_H = 5{,}0$ bis 7,8 mit primärem und sekundärem Natriumphosphat und von $p_H = 7{,}8$ bis 8,6 mit Borat und 0,1 n/HCl). Als Indikatoren dienten p-Nitrophenol ($p_H = 4{,}0$ bis 6,6), Neutralrot ($p_H = 6{,}5$ bis 8,0) und Phenolphthalein ($p_H = 8{,}3$ bis 10,0). Damit waren die in der Norm vorkommenden p_H-Werte des Harns alle erfaßbar. Praktisch wurden die Messungen mit einem Walpoleschen Komparator ausgeführt, der es gestattet, auf die einfachste Weise bei der kolorimetrischen Bestimmung die Eigenfarbe des Harns mitzuberücksichtigen. Für die genaueren Details sei auf Michaelis (Prakt. der phys. Chemie, Berlin 1921) verwiesen.

2. In zweiter Linie wurde der Gehalt an Phosphaten bestimmt. Dazu wurde die Titrationsmethode mit Uranlösung angewendet (Fällung der Phosphate durch Uranazetat).

3. Um im spezielleren das Verhältnis zwischen primären und sekundären Phosphaten zu erkennen, wurde ihr Gebiet mit Hilfe der Indikatoren Methyl-

orange und Phenolphthalein austitriert. Nimmt man 10 ccm Harn, dem einige Tropfen Methylorange beigegeben sind und fügt 0,1 n/HCl zu bis zum Umschlag von Rot in Gelb, so hat man damit die Säurewerte bis $p_H = 3{,}5$ umfaßt und aus der Titration von weiteren 10 ccm Urin plus 2 Tropfen Phenolphthalein mit 0,1 n/NaOH erhält man die p_H-Werte bis $p_H = 8{,}4$, woraus sich ein Bild des gegenseitigen Verhältnisses von MH_2PO_4 und M_2HPO_4 ergibt (vgl. Huppert, Analyse des Harns, 11. Aufl., S. 126).

4. Als weiterer Punkt interessierte uns der Nachweis der organischen Säuren im Harn, wie ihn van Slyke angegeben hat. Da die Methode im deutschen Sprachgebiet bisher wenig angewandt wird, wollen wir sie kurz angeben. In 100 ccm Urin werden die Phosphate und Karbonate durch $Ca(OH)_2$ ausgefällt und 25 ccm des Filtrates mit 0,5 ccm 1 %igem Phenolphthalein versetzt, worauf starke Rotfärbung eintritt, die im wesentlichen dem zugefügten Ca-Hydroxyd zuzuschreiben ist. Es wird deshalb mit n/5 HCl bis zur Entfärbung = Neutralisation titriert und darauf vorsichtig 5 ccm 0,2 ‰iges Tropäolin in die Lösung gegeben. Dann wird weiter n/5 HCl zugefügt, bis die Farbe derjenigen der Vergleichslösung ähnlich wird. Diese selbst besteht aus 60 ccm Wasser, dem 0,6 ccm HCl und 5 ccm 0,2 ‰iges Tropäolin zugefügt werden. Nahe vor der Gleichfärbung der beiden Lösungen wird das Reagenzglas, das den Urin enthält, auf 60 ccm aufgefüllt und nun bis zur völligen Farbengleichheit der beiden Lösungen mit n/5 HCl weiter titriert. Der erreichte Punkt entspricht einem p_H von 2,7 und wir haben in der gebrauchten Menge n/5 HCl (unter Abzug von Korrekturwerten) ein direktes Maß für die im untersuchten Urin enthaltenen organischen Säuren. Die Methode ist mit Hilfe eines Komparators leicht auszuführen, doch versagt in manchen Fällen aus uns noch nicht bekannten Gründen trotz vorsichtiger Manipulation die Reaktion, indem die Farbe des Tropäolins plötzlich umschlägt in einen unbrauchbaren Farbton oder ganz verschwindet.

Ergebnisse.

Zur bequemeren Übersicht geben wir die Resultate in tabellarischer Zusammenstellung (s. Tabelle I S. 116).

Aus der Tabelle ist ohne weiteres ersichtlich, daß in allen untersuchten Fällen die Zahl der Volumprozente CO_2 in 1 ccm Serum während der Schwangerschaft niedriger ist, als der entsprechende Wert nach der Geburt, daß also die vorhandene Menge Alkali in der Schwangerschaft geringer ist als im Wochenbett. Wenn wir die Durchschnitte angeben, ohne den Fall I. E. mitzurechnen, der eine schwere Eklampsie repräsentiert und für sich besprochen werden soll, so finden wir für die Schwangerschaft den Durchschnittswert von 42,7 Volumprozent und für die ersten Tage des Wochenbettes 52,2 Volumprozent. Van Slyke gibt an, daß Werte unter 53 % eine Azidosis des Blutes bedeuten, unsere Schwangerschaftszahlen würden also in allen Fällen das

Tabelle I.

Die Alkalireserve.

Name	Alter	-para	febril	Alkalireserve ante partum Volumproz. CO_2	Alkalireserve post partum Volumproz. CO_2
A. R.	28	II	nein	42,5	50,0
L. F.	33	V	nein	—	53,5
B. K.	26	I	ja	40,5	55,0
W. St.	35	I	ja	41,0	46,0
M. K.	18	I	nein	37,0	45,5
E. G.	26	II	nein	41,0	59,0
M. H.	30	III	nein	51,0	56,0
E. S.	25	II	nein	46,0	53,0
I. E.	32	I	nein	29,0; 26,0	58,0

Bestehen einer Azidosis annehmen lassen, während in den ersten Tagen des Wochenbettes 5 von den 8 untersuchten Seren die Azidosis verloren haben, d. h. es ist wieder genügend Alkali da, um freie Säuren zu binden. Oder in Zahlen angegeben: Unsere Schwangerschaftswerte erreichen, wenn man 53 % als untere normale Grenze annimmt, 80,5 %, während die Alkalireserve in den ersten Wochenbettagen bereits wieder auf 98,6 % der unteren Normalgrenze gestiegen ist. Ist diese Azidosis nun eine absolute, oder ist sie nur relativ, d. h. finden wir irgendeinen Anhaltspunkt für eine Kompensation? — Wie wir in den einleitenden Bemerkungen gesehen haben, ist die Pufferung des Blutes, d. h. seine Tendenz, die H-Ionenkonzentration konstant zu erhalten, hauptsächlich auf dem normalen und gleichbleibenden Verhältnis von CO_2 zur vorhandenen Alkalimenge begründet, welche sich durch die Formel $\frac{CO_2}{NaHCO_3} = k$ ausdrücken läßt. Nach dem Ergebnis der eben angegebenen Untersuchungen wäre demnach der Nenner dieses Bruches kleiner geworden, demnach das Verhältnis zugunsten der CO_2, der sauren Komponente, verschoben.

Wie verhält sich dazu der Zähler dieses Bruches? Ist er gleich, erhöht oder erniedrigt? Die Antwort darauf liegt in dem, was wir oben über die Untersuchungen von Leimdörfer, Porges und Novak einerseits, Hasselbalch und Gammeltof anderseits berichtet haben. Diese fanden ja die CO_2-Spannung, d. h. die im Blut vorhandene Menge Kohlensäure während der Schwangerschaft gegenüber der Norm wesentlich erniedrigt. So hätten wir in dem angeführten Bruch auch eine Verkleinerung des Zählers, also einen Ausgleich, d. h. es besteht eine kompensierte Azidosis, was ja auch Hasselbalch und Gammeltof aus ihren Versuchen über die H-Ionenkonzentration mit einer ganz anderen Methodik („reduzierte Wasserstoffzahl“)

geschlossen haben. Die p_H des Blutes der Graviden ist also normal, weil sich beide Werte des obengenannten Bruches ändern, aber daß sie beide kleiner werden, scheint uns von Wichtigkeit, worauf wir noch weiter unten zu sprechen kommen. — Es bleibt uns noch die Aufgabe, den einen Eklampsiefall zu erläutern. Wir sehen aus der Tabelle, daß er weitaus die niedrigsten Werte aufweist. So niedrige, wie wir, nebenbei bemerkt, bei Paralleluntersuchungen an Patienten der chirurgischen und medizinischen Kliniken in Basel nie gefunden haben, obschon auch dort sehr große Differenzen bestanden (Fälle von Strumen, Diabetes usw.). Es zeigt sich also hier eine Azidosis von außergewöhnlicher Stärke, was gut übereinstimmt mit den Befunden von Hasselbalch und Gammeltof, die bei Eklampsie eine hohe, nicht kompensierte Azidosis feststellten. Das chemische Resultat stimmt übrigens auch mit dem klinischen überein, indem die Frau nach Ausführung des Kaiserschnittes und Totalexstirpation des Uterus sich sehr bald erholte, wie sich ihre Alkalireserve von dem sehr niedrigen Werte von 26,0 Volumprozent auf die relativ hohen von 58,0 verbesserte. Die beiden angegebenen Werte bedeuten zwei zeitlich getrennte Untersuchungen, indem die Patientin nach Besserung der ersten eklamptischen Periode durch Zweifel-Stroganoffsche Therapie ein neues Rezidiv erlitt, welches eben durch den zweiten, noch niedrigeren Wert repräsentiert wird. Wir werden uns bei einer späteren Gelegenheit noch einmal mit diesem interessanten Ergebnis zu beschäftigen haben.

Der Säuregehalt des Harnes.

Untersucht wurde, soweit es aus äußeren Gründen möglich war, der Harn der Schwangeren vor und nach der Geburt. Die in Tabelle II angegebenen Werte bedeuten Milligramm P_2O_5 in 10 ccm Urin.

Tabelle II.

Name	Alter	-para	Gehalt an P_2O_5	
			ante partum	post partum
			mg	mg
A. R.	28	II	—	11,25
L. F.	33	V	—	23,0
W. St.	35	I	9,0	13,5
M. K.	18	I	—	10,5
M. H.	30	III	10,5	49,5
E. S.	25	II	11,0	15,0
I. E.	32	III	5,0	30,0

Wir sehen, daß in allen Fällen eine Verminderung der Phosphorausscheidung im Harn für die Schwangerschaft kennzeichnend ist, und daß nach der Geburt

die Phosphorwerte, zum Teil in ziemlich raschem Tempo, wieder hinaufgehen. Es findet mit anderen Worten in der Gravidität eine Phosphorretention statt. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen verschiedener Autoren (Hoffström, Landsberg, Bar usw.), welche den P-Stoffwechsel zum Teil in Vergleichung mit demjenigen des Kindes untersucht haben. Mit den daran geknüpften Theorien und Schlußfolgerungen uns auseinander zu setzen, ist hier nicht der Ort.

Ebenso wichtig wie der absolute Gehalt des Harns an primären und sekundären Phosphaten, war uns ihr gegenseitiges Verhältnis, da wir dadurch einen Einblick in das Säuren-Basenverhältnis im allgemeinen zu gewinnen hofften. Es ist selbstverständlich, daß mit Hilfe der oben angegebenen Methode nicht nur die Phosphate titriert werden, allein die Phosphate spielen eine so hervorragende Rolle und sind in so überwiegender Zahl vorhanden, daß das praktische Ergebnis durch diese anderen Salze nicht gestört wird. Wir folgen daher dem üblichen Sprachgebrauch, der mit dem Phosphatverhältnis den Grad der Harnazidität bezeichnet. Die gefundenen Mengen von 0,1 n/HCl und NaOH wurden umgerechnet in Prozente, so daß man in den angegebenen Zahlen sofort das prozentuale Verhältnis von sauren zu basischen Valenzen vor sich hat. In den Kolonnen links sind die Titrationszahlen der 0,1 n/HCl angegeben, welche zur Neutralisation nötig waren, so daß kleine Werte in dieser Kolonne einen relativ sauren Harn bedeuten und umgekehrt.

Tabelle III.

Name	Alter	-para	basisches PO_4 ante partum	saures PO_4 ante partum	basisches PO_4 post partum	saures PO_4 post partum
A. R.	28	II	—	—	48,5	51,5
L. F.	33	V	—	—	34,8	65,2
W. St.	35	I	78,4	21,6	79,6	21,4
M. K.	18	I	—	—	50,7	49,3
M. H.	30	III	81,7	18,3	25,5	74,5
E. S.	25	II	76,8	23,2	33,2	66,8
I. E.	32	I	41,6	58,4	28,1	71,9

Aus der Tabelle ist zu sehen, daß der Harn während der Schwangerschaft relativ ärmer an sauren als an basischen Phosphaten ist. Dieses Verhältnis besteht einzig nicht in dem Falle W. St., wo der Urin auch nach der Geburt ziemlich stark alkalisch bleibt, ein Befund, der sicher nicht auf einem Titrationsfehler beruht, da er mit dem nachher zu besprechenden p_H-Wert übereinstimmt. Vielleicht liegt eine Erklärungsmöglichkeit in dem Umstand, daß der Harn dieser Frau erst 3 Tage nach der Geburt wieder untersucht wurde, während bei den anderen die Geburt nur 24—36 Stunden zurücklag.

Das angegebene Überwiegen der alkalischen Werte im Schwangerenharn muß seinen Ausdruck auch im p_H des Harnes finden, wenn diese Berechnung richtig sein soll. In der Tat ergeben die gefundenen Zahlen für p_H, daß der in der Gravidität relativ alkalische Harn schon in den ersten Wochenbettstagen wieder saurer wird.

Tabelle IV.

Name	Alter	-para	p_H des Harnes	
			ante partum	post partum
A. R.	28	II	—	6,3
L. F.	33	V	—	6,8
W. St.	35	I	6,8	7,0
M. K.	18	I	—	6,8
M. H.	30	III	7,4	5,8
E. S.	25	II	7,2	6,6
I. E.	32	I	5,4	5,1

Wir begegnen hier wieder dem etwas aus der Reihe fallenden Beispiel W. St. und sehen, daß wie bei der Phosphortitration die alkalische Komponente überwog, ohne daß sich dies nach der Geburt geändert hätte, wir auch im p_H dasselbe wieder finden, da die beiden Werte von $p_H = 6{,}8$ und 7,0 keine in Betracht kommende Differenz zeigen, vielmehr fast innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

Die Eklampsie zeigt uns bei beiden Bestimmungen interessante Abweichungen von der Norm. Vor allem ist ihr Urin schon vor der Geburt bedeutend saurer als die anderen Harne. (Man hat relativ viel 0,1 NaOH zur Neutralisation gebraucht und die p_H-Bestimmung liefert den sehr niedrigen Wert von $p_H = 5{,}4$.) Immerhin stimmt sie darin mit den Normalgeburten überein, daß im Puerperium der Säuregrad noch zunimmt (von $p_H = 5{,}4$ auf 5,1 und von 58,4 auf 71,9 0,1 n/NaOH).

Im Zusammenhang mit diesen die Säurewerte des Urins berührenden Fragen stellten wir uns die Aufgabe, mit Hilfe der van Slykeschen Methode des Nachweises von organischen Säuren im Urin[1]) danach zu suchen, ob wir irgendwelche Anhaltspunkte für ein abnormes Verhalten dieser Säuren in der Gravidität feststellen könnten. Wir geben die Tabelle der gefundenen Werte wieder, bemerken aber zum vornherein, daß wir, durch äußere Umstände verhindert, einzelne wichtige Daten aufzunehmen, wie auch durch die geringe Zahl der ausgeführten Untersuchungen, uns bindende Schlüsse aus den gefundenen Zahlen nicht erlauben werden. Wir geben sie trotzdem wieder, um die große Differenz der Eklampsie von den übrigen zu zeigen, im übrigen sollen die Unter-

[1]) D. van Slyke und W. Palmer, Journ. of biolog. Chem. 1920, Vol. 41.

suchungen an größerem Material weitergeführt werden. Die angegebenen Werte sind auf 100 ccm Urin umgerechnet und geben die Zahl der Kubikzentimeter 0,1 n/HCl wieder, welche zur Freimachung der organischen Säuren aus ihren Salzen gebraucht wurden.

Tabelle V.

Name	Alter	-para	Menge der organ. Säuren in 100 ccm Urin	
			ante partum	post partum
A. R.	28	II	—	38,8
L. F.	33	V	—	119,2
W. St.	35	I	132,8	78,4
M. K.	18	I	—	68,6
M. H.	30	III	96,8	118,4
E. S.	25	II	34,4	71,2
I. E.	32	I	436,8	248,0

Wir sehen, daß bei den zwei normalen Geburten H. und S. die Menge der organischen Säuren des Harnes im Puerperium größer ist als kurz vor der Geburt, während das Umgekehrte beim Fall St. und bei der Eklampsie E. eintritt. Dazu möchten wir nur das eine bemerken, daß es sich bei der Frau St. um die sehr schwere protrahierte Geburt einer alten Primipara handelt, bei der wegen der drohenden Asphyxie des Kindes die Zange angelegt werden mußte. Es ist wiederum derselbe schon früher für sich besprochene Fall, bei dem Harn und Blut erst 3 Tage post partum untersucht wurden. Ob auch darin noch ein Grund für das abweichende Verhalten zu suchen ist, wollen wir unentschieden lassen. Alle diese Befunde bedürfen der Nachuntersuchung und Weiterführung.

Wenn wir die bisherigen Ergebnisse zusammenfassen, so können wir sagen, daß unsere Versuche die älteren Erfahrungen, hauptsächlich von Porges und Hasselbalch-Gammeltof, in der Richtung erweitern, daß wir zu der von diesen Autoren festgestellten Kohlensäureverminderung auch noch eine Verminderung der Alkalireserve festgestellt haben, wodurch sich das Gleichbleiben der H-Ionenkonzentration erklärt. Die daran anschließenden Versuche über die Säuerung des Harns stimmen mit dem erwarteten Befund überein, können jedoch keinen direkten Aufschluß geben über die entsprechende Zusammensetzung des Blutes, da wir bezüglich der Verhältnisse von Säuerung des Blutes zu Säuerung des Harns noch nicht hinreichend unterrichtet sind, und die Regulation durch die Niere ja auch als ein physiologischer Vorgang nicht einer einfachen physikalischen Deutung zugänglich ist.

Wir mußten uns aber die Frage vorlegen: Wie kommt die verminderte Alkalireserve des Blutes, die wir oben in Tabelle I festgestellt haben, zustande? Ganz allgemein überwiegt die Vorstellung, die bei der ursprünglichen Diabetesazidose von Naunyn und Minkowski geprägt und durch den Nachweis der β-Oxybuttersäure auch gerechtfertigt ist, daß die Azidosen zustande kommen durch Mehrproduktion von starken Säuren, die entweder einem unvollständigen oder einem pathologischen intermediären Stoffwechsel ihre Entstehung verdanken. Wir müssen sagen, daß die obigen Harnuntersuchungen durchaus nicht in diesem Sinne sprechen, indem der Schwangerschaftsharn relativ mehr basische als saure Phosphate enthält, und es wird infolgedessen die Annahme nahe gelegt, daß die Säuerung des Blutes nicht auf einer Mehrproduktion von Säure, sondern auf einem Alkalimangel beruht. In der Tat sprechen allgemeine physiologische Erwägungen in diesem Sinn, denn die Gesamtstoffwechseluntersuchungen, über die wir oben kurz referiert haben, ergeben einheitlich dasselbe Resultat, nämlich daß der gravide Organismus in ganz besonders hohem Maße darauf eingerichtet ist, mit seinem kostbaren Material zu sparen. (Vgl. die Angaben über Stickstoff-, Kalzium- und Phosphorstoffwechsel, auf die wir in der Einleitung hingewiesen haben.)

In diesem Fall erhebt sich also für uns die Frage: Ist im graviden Organismus eine Mehrproduktion von starken Säuren nachweisbar? Wir sind im Anschluß an Reihenuntersuchungen von Strumapatienten der chirurgischen Klinik Basel (deren Ermöglichung wir Herrn Professor Hotz verdanken) mit einer Methode vertraut geworden, welche es gestattet, analog der eben besprochenen, die organisch sauren Salze nicht im Harn, sondern im Blutserum quantitativ zu titrieren. Das Prinzip dieses Verfahrens entspricht demjenigen von van Slyke und ist von Fischer und Fodor speziell ausgebaut worden[1]). Die von uns speziell bei Basedowkranken gefundenen Werte ließen den Gedanken, Schwangerenserum mit derselben Methode zu untersuchen, in uns aufkommen, und wir sind so zu den weiter unten verzeichneten Ergebnissen gekommen. Die Grundlage für die normalen Werte lieferten uns 16 an normalen, d. h. nicht manifest Stoffwechselkranken vorgenommene Untersuchungen. Bevor wir auf sie näher eintreten, seien einige Bemerkungen über Prinzip und Ausführung des Verfahrens vorausgeschickt. Die Grundlage dieser Titrationsverfahren beruht darauf, daß es möglich ist, die organischen Säuren, welche als Alkalisalze gebunden sind, durch eine stärkere Säure aus ihren Salzen in Freiheit zu setzen. Henderson und Spiro legten im Jahre 1908[2]) die bestehenden Gleichgewichtsverhältnisse auf Grund der Säurendissoziationskonstanten dar und zeigten sehr übersichtlich an Kurven,

[1]) Beitrag zur Theorie des Ödems. Zeitschr. f. experim. Med. Bd. 29, S. 509.
[2]) Zur Kenntnis des Ionengleichgewichts im Organismus. Biochem. Zeitschr. 15.

bei welcher H-Ionenkonzentration die verschiedenen Säuren frei werden. Man kann sich also sehr einfach Puffergemische von bekanntem p_H darstellen, die vorliegende Lösung bis zur Gleichheit mit diesem Puffer austitrieren und hat dann in der Menge der gebrauchten starken Säure ein Maß für die im entsprechenden Intervall vorhandenen organischsauren Salze und damit zugleich eine Übersicht über die Verteilung auf die verschiedenen Intervalle. Fischer und Fodor nahmen 3 Punkte an: $p_H = 7$, $= 4$ und $= 3$ und benützten als Vergleich für $p_H = 7$ ein Gemisch von primärem und sekundärem Na-Phosphat, für $p_H = 4$ und 3 die Farbenreaktion auf Kongopapier ($p_H = 4$ ist bei eben beginnender und $p_H = 3$ bei deutlicher Blaufärbung erreicht). Vor Beginn der Titration wird das gesamte Eiweiß mit absolutem Alkohol ausgefällt.

Die nach einem ähnlichen Prinzip gefundenen Werte der Alkalireserve haben uns gezeigt, daß die zur Bindung der CO_2 zur Verfügung stehende Alkalimenge in der Schwangerschaft vermindert ist, und es lag daher die Annahme sehr nahe, es sollten auch die an organische Säure gebundenen Alkalimengen geringer sein, wenn man von dem oben erörterten Begriff der Azidosis ausging. Unsere Normalwerte betrugen, um dies zur besseren Übersicht der Tabelle vorauszuschicken, im Durchschnitt:

bis $p_H = 7$: 0,24 n/50 HCl
„ $p_H = 4$: 0,404 n/10 HCl
„ $p_H = 3$: 0,084 n/10 HCl

Tabelle VI.

Titrationswerte der organ. Säuren im Serum.

Name	Alter	-para	febril	ante partum			post partum		
				$p_H = 7$	$p_H = 4$	$p_H = 3$	$p_H = 7$	$p_H = 4$	$p_H = 3$
A. R.	28	II	nein	0,287	0,348	0,106	0,205	0,284	0,10
L. F.	33	V	nein	0,295	0,405	0,121	0,253	0,277	0,085
B. K.	26	I	ja	0,311	0,348	0,106	0,092	0,270	0,106
W. St.	35	I	ja	0,123	0,42	0,071	0,098	0,29	0,064
M. K.	18	I	nein	0,15	0,40	0,085	0,131	0,34	0,085
E. G.	26	II	nein	0,13	0,39	0,092	0,13	0,35	0,064
M. H.	30	III	nein	0,16	0,35	0,078	0,098	0,34	0,078
E. S.	25	II	nein	0,115	0,39	0,085	0,11	0,34	0,064
I. E.	32	I	nein	0,033	0,39	0,064	0,13	0,38	0,10

Oder wenn wir den Wert der Eklampsie nicht mitrechnen, ergibt sich als Durchschnittswert:

	$p_H = 7$	$p_H = 4$	$p_H = 3$
Ante partum	0,196	0,381	0,093
Post partum	0,140	0,311	0,080

Vergleicht man diese Zahlen mit den oben angegebenen Normalwerten, so ergibt sich zunächst, daß in der Schwangerschaft gegenüber der Norm eine wesentliche Verminderung der organisch sauren Salze auftritt, mit anderen Worten, daß wenig Alkali und wenig Säuren vorhanden sind. Denn daß dieser geringen Alkalimenge eine relative Vermehrung an freien Säuren gegenüberstehe, ist nach den Untersuchungen von Hasselbalch und Gammeltof nicht anzunehmen, die das p_H des Blutes konstant gefunden haben. Wenn man das gegenseitige Verhältnis der Säurenwerte zueinander berücksichtigen will, so läßt sich dies am deutlichsten durch Berechnung der Prozentzahlen angeben, dabei muß berücksichtigt werden, daß das Intervall bis $p_H = 7$ mit n/50 HCl austitriert worden ist, die dabei gefundenen Zahlen also durch 5 dividiert werden müssen, um ihr Verhältnis zur Gesamtmenge der gebrauchten n/10 HCl zu bestimmen.

	$p_H = 7$	$p_H = 4$	$p_H = 3$
Normal	8,2 %	76,7 %	15,2 %
Schwangere	7,64 %	74,3 %	18,1 %
Mütter	6,7 %	74,2 %	19,1 %

In dieser Tabelle fällt auf, daß die $p_H = 7$ Werte prozentual abgenommen haben, während die $p_H = 4$ Zahlen beinahe gleich, die $p_H = 3$ sogar vermehrt gefunden werden. Nun sind es gerade diejenigen Säuren, deren Dissoziationskonstante beim Neutralpunkt des Wassers liegt, also die schwachen Säuren, welche für die Pufferung des Blutes hauptsächlich in Frage kommen, während die Salze der starken organischen Säuren erst bei $p_H = 3$ erreicht werden. Diese Puffersäuren wären demnach in der Gravidität vermindert, während die starken organischen Säuren relativ vermehrt wären. Die Vermehrung ist aber nicht regelmäßig und wenn vorhanden überraschend klein, immerhin im Durchschnitt deutlich erkennbar und stimmt mit den Erfahrungen von Porges und Hasselbalch überein; doch möchten wir den Hauptpunkt vielmehr auf die Tatsache legen, daß im Schwangerenblut eine Verminderung nicht nur der Kohlensäure und der Alkalireserve, sondern wie aus den angegebenen Zahlen hervorgeht, auch der organisch-sauren Salze stattfindet. Es ist demnach der ganze Stoffverbrauch auf ein niedrigeres Niveau herabgesetzt, der Organismus sucht für sich selbst mit der geringst möglichen Menge an Material auszukommen. Gibt es irgendwelche Anhaltspunkte für diese Hypothese einer verminderten Molekülmenge? Bekanntlich ist eine sichere Methode zum Nachweis der Konzentration einer Lösung die Messung der Gefrierpunktserniedrigung. Zufolge der ausgeführten Annahmen müßte also theoretisch der Molenverminderung eine Abnahme der Gefrierpunktserniedrigung parallel gehen. Solche Untersuchungen wurden u. a. von Krönig

und Füth[1]) ausgeführt[2]). Die Resultate dieser genauen Untersuchungen sind nun in der Tat in voller Übereinstimmung mit den theoretisch geforderten. Krönig und Füth fanden als Mittelwert des Schwangerenblutes

$$\Delta = -0{,}520 \text{ (ein Minimalwert sogar von } -0{,}511).$$

Auf einen so hochgradig herabgesetzten Gefrierpunkt würde ein normaler Organismus sofort mit Diurese antworten, beim schwangeren Organismus liegt die Tendenz darin, möglichst wenig Material kursieren zu lassen. Damit betreten wir bereits das interessante Gebiet der Beziehungen zwischen Ovarium und Wasserhaushalt, auf das wir weiter unten noch einmal in anderem Zusammenhang zurückkommen.

Wir sind bis jetzt stillschweigend über eine überraschende Tatsache hinweggegangen, die im Widerspruch steht zu dem, was wir bei der Alkalireserve gesehen haben, nämlich die Tatsache, daß nach der Geburt nicht wie dort eine Regeneration eintritt, daß vielmehr die Zahl der Salze noch weiter sinkt. Es ist also auf der einen Seite die Alkalikapazität gestiegen, auf der anderen die Menge des organische Säuren bindenden Alkalis noch weiter gesunken.

Wir können in der Tat diesen Widerspruch einstweilen nicht restlos aufklären, er zeigt uns aber, daß die mit der Fischer-Fodorschen Methode gefundenen Werte immerhin mit einigem Vorbehalt zu verwerten sind, da die ganze Titration ja nur eine indirekte Bestimmungsmethode darstellt und unter den mannigfach von der Norm abweichenden Verhältnissen der Gravidität noch unbekannte Einflüsse störend wirken können. Wir denken zunächst daran, daß quantitative Bestimmungen eine relative Ammoniakvermehrung bei Graviden ergeben haben; wenn also an Stelle der Natriumsalze solche des Ammoniaks treten, würde dies bei einer starken Verschiebung einen großen Einfluß ausüben auf die Bestimmung des p_H, denn bekanntlich reagieren Ammoniaksalze erheblich saurer als Natriumsalze. Man kann sich dies an dem einfachen Versuch klarmachen, daß man in eine gleich konzentrierte Lösung von $(NH_4)_2CO_3$ und Na_2CO_3 einen Tropfen Phenolphthalein gibt, man wird dann sehen, daß das Natriumkarbonat stark rot = alkalisch, das Ammoniumkarbonat aber kaum gefärbt = sehr schwach alkalisch reagieren wird (Hydrolyse!).

Es bestehen in der Tat Untersuchungen, welche einen vermehrten Ammoniakgehalt des Blutes, besonders bei Eklampsie angeben (vgl. Zweifel, Die Ursache der Eklampsie, Handb. d. Geburtshilfe von Döderlein, II, 689; daselbst auch der Hinweis auf gleichlautende Resultate von Zangemeister). So gibt sich die Möglichkeit, daß in dieser Richtung die Lösung für das bis jetzt noch unverständliche Rätsel liegt. Vielleicht daß dann quantitative

[1]) Vgl. Untersuchungen über den osmotischen Druck im mütterlichen und kindlichen Blute. Monatsschr. f. Geb. u. Gynäkol. Bd. 13, S. 177.

[2]) Vgl. Fakast und Scipiades, Pflügers Arch. Bd. 98, S. 577.

wichtige Unterschiede innerhalb der Alkalien gefunden werden, welche bei der Säurebindung im Blute eine Rolle spielen. Solche Untersuchungen über das gegenseitige Verhältnis von K, Na und NH_3 sollen als Fortsetzung dieser Arbeit angestellt werden.

Zum Schluß wollen wir nochmals auf den einen Fall von Eklampsie zurückkommen. Auf der zuletzt angegebenen Tabelle sehen wir eine große Differenz zwischen den Werten der normalen Gravidität und demjenigen der Eklampsie. Besonders stark vermindert erscheint der $p_H = 7$ Wert, dessen prozentuales Verhältnis von 7,64 % (Normalgravidität) auf 1,4 % gesunken ist, d. h. gerade diese für die Regulation so wichtigen Puffersubstanzen sind bei der Eklampsie in besonderem Maße vermindert. Das läßt sich wohl in Einklang bringen mit der Annahme von Hasselbalch und Gammeltof, welche bei Eklampsie eine starke, nicht kompensierte Azidosis fanden. Ein weiterer Unterschied liegt darin, daß die Eklampsiewerte nach der Geburt sehr rasch steigen, während die der Normalschwangerschaft noch weiter sinken. Alle diese Angaben über Eklampsie wurden hier wegen ihrer auffallenden Unterschiede angegeben, sie sind noch zu gering, um bündige Schlüsse zu erlauben, aber sie können doch den Weg weisen zu einer zusammenfassenden und fruchtbringenden Untersuchung dieser auch für die Praxis und eventuell Therapie wichtigen Verhältnisse.

Die Aufschlüsse über die molare Konstitution des Blutes während der Schwangerschaft, wie sie aus den angegebenen Untersuchungen hervorgehen, versprechen uns manchen Einblick in das veränderte Geschehen. Zunächst ist nach dem oben Angeführten unzweifelhaft erwiesen, daß die molare Konzentration des Blutes erheblich erniedrigt ist; das bedeutet, daß in der Schwangerschaft eine richtige Hydrämie besteht. Gewiß liegt ein Unterschied gegen die pathologische Hydrämie insofern vor, als es sich nicht um eine mangelhafte Regulation handelt, d. h. um eine Insuffizienz der regulierenden Apparate (Niere), sondern darum, daß der Organismus sich anders eingestellt hat. Im Interesse des wachsenden Fötus, der ja in kurzer Zeit seinen Trockengehalt von 95 auf 75 % heruntersetzen muß, ist die Regulation geändert. Aber was im Interesse des Fötus eine Notwendigkeit ist, bedeutet für die Mutter eine Gefahr, und sicherlich lassen sich viele Erscheinungen bei Schwangeren auf diesen veränderten Wassergehalt des Blutes zurückführen. Man kann wohl sagen, daß der Organismus der Mutter in der Schwangerschaft gewissermaßen sich in einer Ödembereitschaft befindet.

Auch der veränderte Ammoniakgehalt ist nicht gleichgültig; wie Spiro (Festschrift für Czerny)[1]) kürzlich gezeigt hat, bedeutet ja eine solche Ammoniämie einen Reiz für ganz bestimmte Organgruppen.

Von ganz besonderer Bedeutung aber scheint mir die wohl als sicher von mir nachgewiesene Verminderung des Natriumbikarbonats im Blut zu sein.

[1]) Monatsschr. f. Kinderheilk. 25, 609.

H. Hamburger und Brinkmann[1]) haben ja die Abhängigkeit der Nierenglykosurie von der Elektrolytzusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit nachgewiesen. Für den vorliegenden Fall ist es von besonderem Interesse, daß mit steigendem $NaHCO_3$-Gehalt eine Retention von Glykose sich ergab, während umgekehrt bei sinkendem Gehalt an diesem Salz die Niere für Zucker durchlässig wurde. Die Schlußfolgerung daraus für die Schwangerschaft ergibt sich von selbst, aber was für die Niere gefunden ist, gilt wohl für alle Organe, d. h. ihre Funktion ist in hohem Maße von der Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeit abhängig. Im Speziellen werfen die Erfahrungen von Hamburger und Brinkmann zusammen mit den unserigen ein Licht auf eine alte Streitfrage, nämlich ob die Glykosurie der Schwangeren auf einer Leberschädigung beruht oder nicht. Ersteres ist von Hofbauer behauptet, von Schickele aber bestritten worden. Eine anatomische Veränderung der Leber scheint jedenfalls nicht vorzuliegen. Höchstens eine funktionelle; vielleicht genügt aber der obige Hinweis, um die Erscheinung einfach als funktionelle Nierendurchlässigkeit aufzufassen, wenn auch natürlich, was für die Niere gilt, auch für alle anderen Organe zutrifft: daß eben die veränderte Zusammensetzung des Blutes die spezifische Tätigkeit aller durchströmten Organe ändern kann. Wir kommen damit zu einer Auffassung der Schwangerschaft, die gewissermaßen eine durch die veränderte Regulation bedingte teilweise Konstitutionsänderung annimmt, d. h. wir müssen auf Grund der molekularphysiologischen Auffassung von einer Schwangerschaftsdiathese sprechen, indem sich bei dem graviden Organismus gegenüber eintretenden Schädigungen in hervorragendem Maße eine verminderte Widerstandsfähigkeit, also gegenüber Krankheitsursachen toxischer Einwirkung aller Art eine besondere Labilität oder Krankheitsbereitschaft zeigt.

Anhang.

Es sollen hier zum besseren Verständnis der vorne angegebenen Daten einige kurze Mitteilungen aus den betreffenden Krankengeschichten gegeben werden.

A. R., 28jährige II-para. Letzte Periode 17. September 1922. Urin: o. E., o. Z. Eröffnungszeit 5 Stunden; 2. Juli 1923 Geburt eines Mädchens aus II. Hinterhauptslage, Mechanismus entsprechend. Wochenbett afebril.

B. K., 26jährige I-para. Letzte Periode 20. September 1922. Urin: o. E., o. Z. Eröffnungszeit 20 Stunden 45 Minuten; 3. Juli 1923 Geburt eines reifen Knaben aus II. Hinterhauptslage, Mechanismus entsprechend. Im Wochenbett Thrombophlebitis, Temperaturen bis 39,2, rasches Abklingen derselben. Entlassung am 19. Tage.

L. F., 33jährige V-para. Letzte Periode 12. September 1922. Gravidität ohne wesentliche Beschwerden. Urin: o. E., o. Z. Eröffnungszeit 39 Stunden; 3. Juli 1923 Geburt eines reifen Knaben aus II. Hinterhauptslage, Mechanismus entsprechend. Wochenbett afebril.

[1]) Biochem. Zeitschr. 88, 97; 94, 131.

W. St., 35jährige I-para. Letzte Periode 10. Oktober 1922. Gravidität: starke Ödeme der Beine, im Harn: E. positiv, o. Z. Eröffnungszeit 22 Stunden, Austreibungszeit 9 Stunden (rigide Weichteile), Herztöne des Kindes schlechter, Anlegen des Forzeps in II. Hinterhauptslage, 2 tiefe seitliche Scheidenrisse, Naht derselben. Kind schreit sofort. Ziemlich starke atonische Blutung, Credéscher Handgriff. Im Wochenbett Temperatur bis 38,2, Entlassung am 14. Tage.

M. K., 18jährige I-para. Letzte Periode 4. Oktober 1922. Urin: Spur opal, o. Z. Nach 19stündiger Eröffnungszeit 19. Juli 1923 Geburt eines reifen Knaben aus II. Hinterhauptslage, Mechanismus entsprechend. Kind zyanotisch, schreit bald. Wochenbett afebril.

E. G., 24jährige II-para. Letzte Periode 4. Oktober 1922. Gravidität: keine großen Beschwerden, Urin: Spur opal, o. Z. Eröffnungszeit 2 Stunden; 24. Juli 1923 Geburt eines reifen Knaben aus I. Hinterhauptslage mit entsprechendem Mechanismus. Wochenbett afebril.

M. H., 30jährige III-para. Letzte Periode 6. Oktober 1922. Urin: opal, o. Z. Eröffnungszeit 7 Stunden; 27. Juli 1923 Geburt eines Knaben aus II. Gesichtslage. Mediane Episiotomie. Wochenbett afebril.

E. S., 25jährige II-para. Letzte Periode 20. September 1922. In der Gravidität etwas Ödem der Unterschenkel. Urin: o. E., o. Z. Eröffnungszeit 12 Stunden; 26. Juli 1923 Geburt eines Knaben aus I. Hinterhauptslage, Mechanismus entsprechend. Wochenbett afebril.

I. E., 32jährige I-para. Letzte Periode Mitte Dezember 1922. Gravidität: starke Ödeme. Vor dem Eintritt zwei eklamptische Anfälle. Aderlaß von 200 ccm, Blutdruck 155 mmg Hg, Eiweiß 28 %. Therapie nach Zweifel-Stroganoff und vorübergehende Besserung während 3 Tagen. Starkes Zunehmen der Ödeme, Eiweißgehalt steigt von $3^1/_3$ wieder auf 6 %, Blutdruck 170 mmg Hg. Eklamptischer Anfall. Es wird der Kaiserschnitt am wehenlosen Uterus beschlossen: nach Entwicklung des Kindes bleibt der Uterus vollständig schlaff, keine Kontraktionen auslösbar. Daher supravaginale Amputation des Uterus. Das Kind (39 cm lang, 1480 g schwer) schreit sofort nach der Geburt, ist aber stark zyanotisch und stirbt nach 2 Stunden. — Nach der Operation rasche Besserung. Nach 10 Tagen sind die Ödeme verschwunden, der Blutdruck normal, im Urin nur noch Spuren Eiweiß.